

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Тема: «Радиоизотопные методы диагностики нейроэндокринных опухолей.»

Выполнила: ординатор 1-го года
Янкова А.В.

Проверила: к.м.н., доцент кафедры
внутренних болезней и иммунологии
с курсом ПО Мосина В.А.

Красноярск,

2021 год.

План реферата

1. Введение	3
2. Этиология	3
3. Эпидемиология	3
4. Классификация	4
5. Клиническая картина	9
6. Диагностика	10
7. Радиоизотопные методы диагностики	12
8. Лечение	19
9. Список используемой литературы	21

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов, что в свою очередь может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов. НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки.

Этиология

Причины карциноидных опухолей до сих пор остаются неизвестны. У некоторых больных НЭО заболевания связано с наличием синдромов множественных нейроэндокринных неоплазий (МЭН 1, МЭН 2а и МЭН2б), это наследственные синдромы. Нейроэндокринные опухоли могут возникать самостоятельно или как проявление наследственного синдрома множественных эндокринных злокачественных новообразований. Известно 4 таких синдрома: MEN-1, MEN-2, синдром фон Хиппеля-Линдау, комплекс Carney. Синдром MEN-1 наследуется по аутосомно-доминантному типу и наиболее часто ассоциируется с карциноидом. Характерны следующие проявления MEN-1: паратиреоидная гиперплазия (90%), доброкачественные и злокачественные панкреатические эндокринные опухоли (80%), аденомы гипофиза (40%), аденомы надпочечников (15%), аденомы щитовидной железы, карциноиды, липоматоз. Нейроэндокринные опухоли ЖКТ характеризуются длительным течением и более редким метастазированием, чем типичные аденокарциномы.

У оставшихся пациентов возникновение нейроэндокринных опухолей имеет спорадический характер. Имеется значительный рост заболеваемости НЭО во всем мире. Стали ли причиной увеличения заболеваемости такие факторы, как изменения рациона, условий окружающей среды или использование современных лекарственных препаратов, например ингибиторов протонной помпы, неизвестно.

Эпидемиология

В России до сегодняшнего дня нет статистических данных по заболеваемости нейроэндокринными опухолями. Это затрудняет анализ результатов лечения и выработку диагностического алгоритма. По данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) в США заболеваемость НЭО на 1 января 2004 года составила 5,25 случаев на 100 000 населения. Отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций за последние 30 лет. Таким образом, с учетом численности населения США то в нашей стране ежегодно должно регистрироваться 7350 больных нейроэндокринными опухолями (население России 140000000 человек на 2012 г).

Наиболее частая локализация (66%) – желудочно-кишечный тракт, преобладающее место расположения слепая кишка (17,1%), прямая кишка (16,3%). Около 30% НЭО встречаются в бронхопульмональной системе.

НЭО часто диагностируются на распространенной стадии. Так, по данным SEER, 50% больных на момент установления диагноза уже имеют локорегиональные или отдаленные метастазы.

Классификация

По эмбриогенезу НЭО (Williams and Sandler, 1963 г.):

Отдел эмбриональной кишки	Локализация	Секреция биологически активных веществ	Особенности метастазирования	Характеристика карциноидного синдрома
Передний (foregut)	Легкие, тимус, желудок, проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки, билиарный тракт и поджелудочная железа	Низкое содержание серотонина, часто секретируют гистамин	Преимущественно кости	Атипичное течение
Средний (midgut)	Дистальный отдел двенадцатиперстной кишки, аппендикс, правые отделы толстой кишки	Редкая секреция гормонов, часто — серотонин и другие вазоактивные субстанции (простагландины, кинины, субстанция Р)	Очень редко кости, преимущественно печень	Высокая частота, за исключением дистальных отделов толстой кишки
Задний (hindgut)	Нисходящая ободочная, сигмовидная, прямая кишка	Редкая продукция гормонов		

По степени злокачественности

Используемые в настоящее время гистологические классификации НЭО ЖКТ, ПЖ и НЭО легких имеют различия

Классификации ВОЗ для НЭО ЖКТ и поджелудочной железы.

ВОЗ 2010
Grade I Нейроэндокринная опухоль (NET G1) (высокодифференцированная) Grade 2 (высокодифференцированная опухоль) (NET G2) Grade 3 (низкодифференцированная) нейроэндокринный рак (NEC G3)
Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (MANEC).
Гиперпластические и предопухолевые процессы

Соответственно в группы G1-G2 входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (NET), а в группу G3 - низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC).

Алгоритм выбора лечения зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на классификации ВОЗ (2010) и рекомендации Европейского общества по изучению НЭО (ENETS) (2016). В настоящее время ENETS и ВОЗ предложено делить НЭО ЖКТ и ПЖ по степени их злокачественности (Grade) на 3 основные группы - G1, G2, G3, а также по TNM.

Классификация ENETS для НЭО ЖКТ.

Градация	Количество митозов (10ПЗБУ)*	Индекс Ki-67(%)**
NET G1	< 2	< 2
NET G2	2-20	3-20
NEC G3	> 20	> 20

*ПЗБУ: поле зрения при большом увеличении = 2мм², не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности.

** Антитела MIB-1; % от 2000 опухолевых клеток в областях наибольшего ядерного мечения.

Классификация НЭО легких (ENETS 2010)

Гистологический тип	Некрозы	Количество митозов (10ПЗБУ)	G
ТК (типичный карциноид)	Нет	< 2	G1
АК (атипичный карциноид)	Есть фокальные	2-10	G2
ККНЭР (крупноклеточный нейроэндокринный рак)	Есть обширные	≥10 (в среднем 60)	G3
Мелкоклеточный рак (МР)	Есть обширные	>(в среднем 70)	G3

ПЗБУ: поле зрения при большом увеличении (40x) = 2мм², не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности.

Соответственно в группы G1-G2 входят высокодифференцированные НЭО легких и тимуса (типичный (ТК) и атипичный (АК) карциноид а в группу G3

низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC) - ККНЭР – крупноклеточный нейроэндокринный рак, МР – мелкоклеточный рак,).

Алгоритм выбора лечения зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на рекомендации Европейского общества по изучению НЭО (ENETS) (2015).

Классификация Всемирной организации здравоохранения 2017 года и градация панкреатических нейроэндокринных новообразований (ПанНЭН)

Классификация/ Grade	Индекс пролиферации Ki67, %	Митотический индекс
Высокодифференцированные панкреатические нейроэндокринные опухоли (ПанНЭО)		
ПанНЭО G1	<3	<2
ПанНЭО G2	3-20	2-20
ПанНЭО G3	>20	>20
Низкодифференцированный панкреатический нейроэндокринный рак (ПанНЭР)		
ПанНЭР G3	>20	>20
Мелкоклеточный тип		
Крупноклеточный тип		
Смешанные нейроэндокринные и ненейроэндокринные образования (Mixed neuroendocrine-non- neuroendocrine neoplasm (MINEN))		

Примечание: Индекс пролиферации Ki67 базируется на оценке ≥ 500 клеток в областях наиболее высокого ядерного мечения (hotspots). Митотический индекс – на

оценке митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (high-power fields, HPF\$ 0,2mm²) в областях наибольшей плотности и выражается как митозы в 10 HPF (2mm²). Grade определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения.

По функциональной активности:

- функционирующие,

Тип опухоли	Секретируемое БАВ	Характерная клиника
Гастроиннома	Гастрин	Синдром Золлингера-Эллисона
Инсулинома	Инсулин	Гипогликемия
ВИПома	Вазоинтестинальный пептид	Диарея, гипокалиемия, ахлоргидрия
Соматостатинома	Соматостатин	Диабет, стеаторея, желчнокаменная болезнь
Глюкагонома	Глюкагон	Некротическая сыпь, диабет, кахексия
Кальцитонинома	Кальцитонин	Остеопороз
АКТГома	АКТГ	Синдром Кушинга

- нефункционирующие.

По локализации первичной опухоли

- НЭО легких
- НЭО тимуса
- НЭО пищевода
- НЭО желудка
- НЭО тонкой кишки 12-перстной кишки
- НЭО поджелудочной железы

Имеются и другие очень редкие гормонпродуцирующие опухоли

- НЭО червеобразного отростка
- НЭО ободочной кишки
- НЭО прямой кишки
- Опухоли надпочечника (феохромоцитома, паранганглинома)
- Множественная эндокринная неоплазия I типа (МЭН I)
- Гиперпаратиреоз

- Гастронома
- Глюкагонома, инсулинома
- ВИПома, полипептидома поджелудочной железы, соматостатинома, нефункционирующие опухоли
- Опухоли гипофиза
- Пролактинома
- Синдрома Кушинга
- Акромегалия
- Аденома, продуцирующие ТТГ
- Нефункционирующая аденома
- Опухоль надпочечника
- Карциноид бронхов и тимуса

(синдром Вермера) подразумевается семейно- детерминированное заболевание (с частотой наследственной передачи 50%), при котором имеется генетический дефект, расположенный в области длинного плеча хромосомы 11(11q13). Мутация в области гена на 11q13 приводит к нерегулируемой пролиферации нейроэндокринных клеток с поражением обязательной триады органов: это синхронное или асинхронное развитие гиперплазий и/или опухолей нескольких или всех 4 паращитовидных желез, эндокринных опухолей ПЖ и передней доли гипофиза. Реже одновременно возникают НЭО 12-ти перстной кишки, желудка, еще реже — тимуса, легких, щитовидной железы, надпочечников. Клинические проявления синдрома МЭН-1 очень вариабельны, но к 40 годам практически у всех пациентов обязательно развиваются симптомы гиперпаратиреоза и клиническая манифестация заболевания приходится обычно на 3-4 декаду.

▪ Множественная эндокринная неоплазия II типа (МЭН 2)

- Медуллярный рак щитовидной железы
- Феохромоцитомы
- Гиперпаратиреоз
- Марфаноподобный синдром
- Слизистые невромы
- Амилоидоз Lichen planus

(синдром Сиппла) – аутомно-доминантно-наследуемое сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы, и опухолей паращитовидных желез. В 1974 году Сайзмор и соавторы показали, что МЭН 2 объединяет две группы пациентов с феохромоцитомой и медуллярным раком щитовидной железы: МЭН 2а – с аденомой паращитовидных желез, МЭН 2б – без поражения паращитовидных желез, но с наличием нейринома слизистых оболочек и мезодермальными аномалиями. Генетической основой МЭН 2 является точечная мутация в RET-протоонкогене. У 95% больных обнаруживают точечную мутацию

протоонкогена c-ret(10q11) , кодирующего рецептор нейротропного фактора, регулирующего пролиферацию и дифференцировку клеток, производных нервного гребня.

- **НЭО без выявленного первичного очага**
- **Карцинома из клеток Меркеля**

По TNM

Для НЭО ЖКТ и ПЖ существуют две системы TNM стадирования, разработанные ENETS и AJCC/UICC. Опухоли должны быть стадированы в соответствии с TNM классификацией органа, в котором возникли. НЭО легких стадируются по TNM как немелкоклеточный рак легкого. Для НЭО средостения используется классификация, рекомендованная для опухолей средостения. Утверждены отдельные классификации TNM для НЭО следующих локализаций (NCCN Guidelines in Oncology, 2010):

- желудок
- 12-перстная кишка, Фатеров сосочек, тощая и подвздошная кишка
- поджелудочная железа
- червеобразный отросток
- ободочная и прямая кишка

Клиническая картина

Нефункционирующие карциноидные опухоли (не сопровождаемые клиническими симптомами) составляют 15-30% всех нейроэндокринных опухолей. Продуцируемые опухолью гормоноподобные биологически активные вещества (гистамин, простагландины, брадикинин, серотонин) оказывают влияние на различные органы и системы. Это обстоятельство позволяет говорить о карциноидном синдроме как о заболевании, которое имеет собственные механизмы поддержания патологических процессов и протекает с вовлечением всех органов и систем — карциноидная болезнь. Карциноидный синдром проявляется в виде приливов (25-73%), диареи (32-78%), бронхоспазма (8-25%), изменений сердца в виде фиброэластоза эндокарда (синдром Хедингера) (11-53%), телеангиэктазий. Карциноидный синдром наиболее часто наблюдается при поражении гонад (50%) и поджелудочной железы (20%). Первичные опухоли редко вызывают системные проявления, последние чаще сопутствуют метастазам карциноида в печень, которые могут продуцировать высокие уровни серотонина.

В клинической картине карциноидного синдрома преобладает сердечно-сосудистая симптоматика. Она характерна выраженной тахикардией, болями в области сердца, повышением АД. Метаболические нарушения у больных с карциноидами приводят к вторичным изменениям сердца (фиброэластоз правых

отделов сердца — трёхстворчатого клапана и клапанов лёгочной артерии), которые создают соответствующую картину при физикальном исследовании и ЭхоКГ. Гиперемия кожи лица и приливы — часто первый, а иногда и единственный симптом карциноидного синдрома. Данные проявления могут быть спровоцированы эмоциональными факторами (волнение и возбуждение), приёмом пищи и алкогольных напитков. Сосудодвигательные реакции проявляются гиперемией кожи в виде эритематозного покраснения кожных покровов головы и шеи (область прилива крови к лицу). При сосудистой реакции цвет кожи может меняться от красного до выраженной бледности. Продолжительные приступы гиперемии могут сопровождаться слезотечением и отёком вокруг глаз. Системные эффекты этих реакций разнообразны. У некоторых больных в результате частых и продолжительных приступов расширения кожных сосудов появляются телеангиэктазии на коже лица и шеи.

Абдоминальный карциноидный синдром обусловлен влиянием серотонина на моторику желудочно-кишечного тракта и секрецию. Он проявляется болями в животе схваткообразного характера, диспептическими и функциональными нарушениями (тошнота, рвота, диарея). Бронхоспазм связан с высвобождением серотонина, брадикинина, гистамина и проявляется приступами затруднённого дыхания.

Карциноидный синдром вызывает расстройства нервно-психического статуса больного. Выделяют кризовое и фоновое течение нервно-психических расстройств при карциноидном синдроме. Приступы сопровождаются головными болями, тошнотой, рвотой, глубокой депрессией и обильными проявлениями вегетативной дисфункции (выраженная потливость, озноб, гипертермия, гиперемия лица). Иногда возникают икота, чувство голода, гипогликемия. После приступа больные ослаблены, депрессивны, сонливы. При фоновом течении карциноидного синдрома у больных выявляют признаки астенодепрессивного синдрома.

Диагностика

◆Лабораторные исследования

Определение уровня серотонина и его метаболитов в суточной моче.

Эффективность 70%, специфичность до 100%. Норма менее 9 мг/сут. Определение уровня хромогранина А в крови. Повышение уровня хромогранина А наблюдают у 87-99% больных с нейроэндокринными опухолями. Норма менее 4,5 ммоль/л.

Определение уровня экскреции нейронспецифической енолазы в крови и другие.

◆ Инструментальные методы

Инструментальные методы основаны на визуализации нейроэндокринной опухоли и определения стадии заболевания.

◆ Рентгеновские методы

1. Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях — скрининговый метод для исключения грубой органической патологии органов средостения, лёгких, наличия гидро- и пневмоторакса, а также для исключения внутригрудного метастазирования и синхронных опухолевых заболеваний.

2. Рентгенография пищевода, желудка, ирригография применяются с целью контрастирования и визуализации измененных отделов ЖКТ при подозрении на наличие опухоли, а также вторичное вовлечение их в опухолевый процесс.

3. Экскреторная урография проводится для оценки выделительной функции почек, визуализации мочеточников и мочевого пузыря.

◆ Эндоскопический метод — метод прямой визуализации, позволяющий детально изучить состояние слизистой оболочки полого органа, кроме того, получить материал для морфологического исследования.

◆ Эзофагогастродуоденоскопия.

◆ Бронхоскопия.

◆ Колоноскопия.

◆ Ультразвуковой метод — наиболее распространённый и удобный метод первичной и уточняющей диагностики, с помощью которого можно выявить факт наличия опухоли и уточнить её локализацию, размеры, связь опухоли с окружающими структурами и степень её васкуляризации.

1. УЗИ.

2. Ультразвуковая доплерография сосудов.

3. Эндосонография.

4. Интраоперационное УЗИ.

5. Лапароскопическое УЗИ.

◆ Спиральная КТ с контрастным усилением и МРТ — наиболее информативные методы, позволяющие выявить опухоль от 1,0 см, выяснить степень её местной распространённости, а также наличие регионарных и отдалённых метастазов. Данные методы уступают в эффективности лишь ангиографии и сканированию сандостатиновых рецепторов.

Радиоизотопные методы диагностики

Первостепенными диагностическими задачами, определяющими выбор лечебной тактики, являются определение локализации первичного очага, выявление метастазов, а также иммунофенотипирование биопсийного образца опухолевой ткани. Для решения двух первых задач широко используются методы лучевой диагностики, в том числе радионуклидные технологии – сцинтиграфия и позитронная эмиссионная томография. Способность продуцировать и депонировать гормоны и БАВ, а также гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов на мембранах клеток НЭО открывают широкие перспективы для идентификации данного типа опухолей с помощью радиофармацевтических препаратов (РФП) на основе синтетических аналогов нейроаминов и рецепторных лигандов. Использование специфичных для НЭО РФП стало революционным шагом в повышении эффективности радионуклидной диагностики данной патологии.

Сцинтиграфия с мечеными лигандами к соматостатиновым рецепторам

Опухолевая трансформация ткани сопровождается резким увеличением количества соматостатиновых рецепторов на поверхностной мембране клетки и служит основой для визуализации и радионуклидной терапии НЭО. В зарубежных клиниках сцинтиграфия всего тела с мечеными лигандами к соматостатиновым рецепторам («сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов» – ССР) давно включена в диагностический алгоритм при подозрении на нейроэндокринную неоплазию. К настоящему времени в организме человека идентифицировано 6 подтипов соматостатиновых рецепторов. Ультракороткий период биологического полувыведения соматостатина исключал возможность включения молекулы этого вещества в состав РФП, поэтому поиск устойчивого синтетического аналога соматостатина, который бы обладал высоким сродством к рецепторным доменам, привел к созданию октреотида, на основе которого был синтезирован РФП ^{111}In -ДТРА-октреотид (коммерческое название «OctreoScan»). В последние годы разработаны новые РФП для ССР, представляющие собой ДОТА-конъюгированные аналоги соматостатина с высоким аффинитетом к соматостатиновым рецепторам 2-го и 5-го субтипов. Их химическая структура РФП может быть обозначена следующим образом: нестабильный изотоп (^{111}In), хелатор (ДОТА) и активная часть, непосредственно связывающаяся с рецептором (ТОС, НОС, ТАТЕ). Меченые соединения отличались между собой степенью сродства к различным подтипам соматостатиновых рецепторов, например, только ДОТА-НОС обладает высоким аффинитетом к рецепторам 3-го субтипа. Наибольший интерес представляет аналог соматостатина октреотейт (ДОТА-НОС-АТЕ, ДОТА-ВОС-АТЕ), химические свойства которого позволяют создать «идеальную пару» меченых соединений для диагностики и радионуклидной терапии (тераностики) на основе изотопов ^{111}In и ^{177}Lu соответственно.

Согласно данным зарубежной литературы, сцинтиграфия с ^{111}In -октреосканом обладает высокой чувствительностью (60–85 %) по сравнению с трансабдоминальным ультразвуковым исследованием, компьютерной и магнитно-резонансной томографиями. Диагностическая точность метода зависит не только от размеров опухолевого очага, но и от плотности соматостатиновых рецепторов на поверхности опухоли. При глюкагономе и ВИПоме опухоль удается обнаружить в 90 % наблюдений, тогда как наименьшая чувствительность ССР установлена при инсулиноме, в этом случае она не превышает 50 %. По данным С.В. Ширяева (2009), чувствительность и специфичность ССР в томографическом режиме с ^{111}In -октреотидом при диагностике метастазов в печень у больных карциноидами составляет 82 % и 100 % соответственно. Поскольку в данной работе эффективность метода не зависела от локализации первичного очага, автор рекомендует его использовать для диагностики метастазов всех видов карциноидных опухолей. Точность ССР существенно повышается, если исследование выполнить с помощью совмещенной системы однофотонной и рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ), которая предоставляет врачу полную информацию об анатомическом расположении опухоли и рецепторной плотности. Нельзя не отметить тот факт, что результаты ССР представляют наибольший интерес для планирования и оценки эффективности таргетной, в том числе радионуклидной, терапии НЭО.

Сцинтиграфия всего тела с ^{123}I метайодбензилгуанидином

Синтетический аналог норадреналина метайодбензилгуанидин (МИБГ), меченный ^{123}I и ^{131}I , широко применяется в мировой клинической практике для диагностики и лечения НЭО нейроэктодермального происхождения. Чувствительность и специфичность функциональной топической диагностики феохромоцитом и параганглиом с помощью сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ достигают 83–100 % и 95–100 % соответственно. По данным многоцентрового исследования, чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в выявлении феохромоцитом составляет 88 %, специфичность – 70 %, тогда как для идентификации параганглиом чувствительность метода не превышала 75 % при специфичности – 100 %. Также отмечена высокая чувствительность метода в обнаружении метастазов злокачественной феохромоцитомы – 83 %. Сходные результаты получены С.В. Ширяевым, который продемонстрировал эффективность сцинтиграфии с ^{123}I МИБГ для диагностики метастатического поражения печени при хромоаффинных опухолях, по его данным, чувствительность и специфичность метода достигали 100 %. Недавно были опубликованы данные метаанализа 15 клинических исследований с ^{123}I -МИБГ, обобщенная чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в диагностике НЭО нейроэктодермального происхождения составила 94 %, специфичность – 92 %. Причинами ложноотрицательных результатов послужили малые размеры новообразований. Рекомендуется неукоснительно соблюдать требования, предъявляемые к подготовке пациента к исследованию:

заблаговременная отмена йодсодержащих препаратов (в том числе диагностических контрастных веществ), медикаментозная блокада ткани щитовидной железы раствором Люголя или перхлоратом калия перед введением ^{123}I -МИБГ и др. Согласно клиническим рекомендациям первого международного симпозиума по вопросам феохромоцитомы от выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ можно воздержаться при опухолях надпочечника <5 см в диаметре, при которых отмечается существенное повышение уровня метанефрина в плазме или моче. Это объясняется тем, что небольшие опухоли редко метастазируют, а опухоли с преимущественной секрецией адреналина в подавляющем большинстве случаев расположены в надпочечнике. Как было показано в исследованиях последних лет, высокое накопление ^{123}I -МИБГ также наблюдается в карциноидах. С.В. Ширяевым было установлено, что чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, выполненной в томографическом режиме (ОФЭКТ), при диагностике метастазов в печень карциноидных опухолей составляет 41 % и 100 % соответственно. Эффективность метода зависела от локализации первичной опухоли, и автор рекомендует процедуру ОФЭКТ с ^{123}I -МИБГ только для диагностики метастазов карциноида тонкой кишки и легкого. В сравнительных исследованиях информативности сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ и ^{111}In -ДОТА октреотидом продемонстрировано превосходство последней по чувствительности в идентификации НЭО, однако сделано предположение, что ^{123}I -МИБГ может успешно применяться в случае отрицательных результатов сцинтиграфии с мечеными лигандами соматостатиновых рецепторов.

Позитронная эмиссионная томография

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – технология радионуклидной визуализации, основанная в 70-х годах прошлого столетия, с 80-х годов стала доступной для клинической медицины. Радиофармацевтические препараты, используемые при выполнении ПЭТ, являются естественными питательными веществами для клеток живого организма, их метаболитами или синтетическими аналогами, а включение в их состав радионуклидов не влияет на биохимические свойства. Основные показания для ПЭТ: диагностика первичных опухолей различных локализаций; определение распространенности метастатического поражения; планирование лучевой и таргетной терапии; прогнозирование течения заболевания и оценка эффективности противоопухолевого лечения. Динамика стандартного уровня поглощения изотопа (SUV – отношение аккумуляции РФП в опухолевом очаге к общей введенной в организм пациента активности) определяет эффективность проведенного лечения.

Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой

Наиболее широко в онкологической практике применяется синтетический аналог глюкозы – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). К сожалению, ПЭТ с ^{18}F -

ФДГ обладает низкой диагностической эффективностью в отношении НЭО, так как большинство этих опухолей высоко дифференцированы и имеют низкий пролиферативный потенциал. Тем не менее ФДГ-положительный результат диагностики нейроэндокринных неоплазий свидетельствует о низкой дифференцировке опухоли и неблагоприятном прогнозе. В исследовании T. Binderup et al. было установлено, что чувствительность ПЭТ с 18F-ФДГ в идентификации НЭО не превышает 58 %, при этом положительные результаты ПЭТ ассоциировались с высоким относительным риском смерти – 10,3. В течение первого года наблюдения за пациентами летальный исход зафиксирован у 13 (23 %) пациентов с положительными результатами ПЭТ с 18F-ФДГ, тогда как из ПЭТ-негативной когорты умер только 1 (2 %) больной. Значимыми предикторами общей выживаемости были обозначены иммуногистохимический показатель Ki67 и максимальное значение стандартного уровня поглощения РФП в опухоли (SUV максимальный), относительный риск летального исхода составил для показателя Ki67 – 2,6, а для SUV максимальный – 8,8. В свою очередь, при помощи мультивариантного анализа было установлено, что только максимальное значение SUV в опухоли действительно обладает прогностической ценностью и предсказывает длительную выживаемость без прогрессирования (относительный риск – 8,4, $p < 0,001$). На основании результатов сравнительного анализа информативности сцинтиграфии с 123I-МИБГ и 111InDOTA-октреотидом, а также ПЭТ с 18F-ФДГ было установлено, что наибольшей чувствительностью в отношении карциноидов обладает ССР. Однако именно ПЭТ с 18F-ФДГ позволяет обнаружить опухоли с высоким пролиферативным индексом, в которых, как правило, отсутствует накопление меченого октреотида. Учитывая низкую чувствительность ПЭТ с 18F-ФДГ, для диагностики НЭО нашли широкое применение другие группы РФП: 18F-фтор-Л-дигидроксифенилаланин, 11C-гидрокси-Л-триптофан и лиганды соматостатиновых рецепторов, меченные 68Ga.

Позитронная эмиссионная томография с 18F-ДОПА

18F-фтор-Л-дигидроксифенилаланин (18F-ДОПА) – синтетический аналог предшественника норадреналина – фенилаланина. В основе фармакодинамики этого РФП лежит способность клеток нейроэктодермального происхождения к продукции катехоламинов и их депонированию в секреторных гранулах. В НЭО, образованных хромоаффинными клетками, как правило, отмечается высокий захват РФП 18F-ДОПА, что обеспечивает позитивную радионуклидную визуализацию патологического очага. Подобно своему биологическому аналогу, 18F-ДОПА транспортируется в опухолевую клетку при помощи трансмембранного переносчика аминокислот L-типа. Под действием L-аминокислотной декарбоксилазы происходит последовательное метаболическое превращение 18F-ДОПА в 18F-фтордопамин, а затем во 18F-фторнорэпинефрин, который депонируется в секреторных гранулах. Для улучшения качества

радионуклидного изображения опухоли перед исследованием пациенту назначают прием препарата «Карбидопа» – ингибитора L-аминокислотной декарбоксилазы, который препятствует внутриклеточным метаболическим превращениям 18F-ДОПА и способствует его накоплению в патологическом очаге. В первую очередь РФП 18F-ДОПА используется для диагностики феохромоцитом и параганглиом. По данным Н. Minn et al. (2009), диагностическая точность метода в определении первичного очага составила 90 %, а при стадировании опухолевого процесса – 100 %. К аналогичному выводу приходят F. Imani et al. В исследовании D. Taieb et al. (2008) по данным ПЭТ с 18F-ДОПА удалось идентифицировать большее число опухолевых очагов феохромоцитомы и параганглиомы, чем по результатам сцинтиграфии с 123I-МИБГ, что объясняется высокой разрешающей способностью ПЭТ. Следует отметить, что при дедифференцировке метастазов злокачественной феохромоцитомы диагностическая эффективность 18F-ДОПА существенно уменьшается, в этом случае целесообразно назначение ПЭТ с 18F-ФДГ.

Впервые о возможностях диагностики НЭО гастропанкреатодуоденальной области с помощью меченой ДОПА сообщается в исследовании, выполненном еще в 1995 г. На небольшой группе пациентов (n=22) с рентгенологическими и биохимическими признаками НЭО поджелудочной железы были продемонстрированы истинно положительные результаты ПЭТ у 50 % больных. Ложноотрицательные данные наблюдались в случаях нефункционирующих неоплазий и при малых размерах инсулином. По данным S. Kauhanen et al. (2009), 18F-ДОПА негативные результаты отмечены у пациентов с аденокарциномами [30]. В работе P. Jager [25] показано диагностическое превосходство ПЭТ с 18F-ДОПА над сцинтиграфией с 111In-ДОТА-октреотидом в определении НЭО гастропанкреатодуоденальных карциноидов. На основании накопленного мирового опыта в работе V. Ambrosini et al. (2008) сформулированы показания к выполнению этой процедуры при опухолях желудочно-кишечного тракта. Авторы подчеркивают, что исследование оправданно лишь при функционирующих карциноидах, в других клинических ситуациях целесообразно применять ПЭТ с 18F-ФДГ или с мечеными лигандами к соматостатиновым рецепторам. ПЭТ с 18F-ДОПА высокоэффективна для определения рецидива медуллярного рака щитовидной железы и стадирования опухолевого процесса. Диагностическая точность процедуры существенно повышается при использовании совмещенной системы позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), при этом ПЭТ/КТ рекомендуют для стадирования заболевания в первую очередь пациентам, которым запланировано хирургическое лечение. ПЭТ с 18F-ФДГ играет немаловажную роль для диагностики низкодифференцированной рецидивной опухоли медуллярного рака щитовидной железы, когда диагностическая эффективность ПЭТ с 18F-ДОПА весьма ограничена. Важным аспектом применения ПЭТ с 18F-ДОПА остается топическая диагностика патологического очага в поджелудочной железе при фокальной форме врожденного гиперинсулинизма. Эта технология обладает

чувствительностью 90 % и специфичностью 100 %, поэтому широко используется в зарубежных клиниках для планирования хирургического лечения этой патологии. Между тем возможности ПЭТ с 18F-ДОПА для идентификации диффузной формы гиперинсулинизма невысоки, поэтому перед назначением радиоизотопной процедуры оправдано выполнение генетического типирования с целью дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм врожденного гиперинсулинизма. В зарубежной литературе имеются работы о возможности применения ПЭТ с 18F-ДОПА у взрослых для определения инсулином и гиперплазии поджелудочной железы. Получены весьма обнадеживающие результаты, подтверждающие высокую чувствительность ПЭТ с 18F-ДОПА при определении инсулином и бета-клеточной гиперплазии поджелудочной железы по сравнению с анатомическими методами лучевой визуализации: КТ, МРТ, УЗИ. При этом авторы рекомендуют воздержаться от премедикации карбидопой для повышения диагностической точности метода.

Позитронная эмиссионная томография с 11С-гидрокси-L-триптофаном

Радиофармацевтический препарат 11С-гидроксиL-триптофан представляет собой синтетический аналог аминокислоты – предшественника серотонина. Трансмембранный переносчик аминокислот L-типа транспортирует 11С-гидрокси-L-триптофан в опухолевую клетку, в которой под воздействием L-аминокислотной декарбоксилазы происходит его последовательное метаболическое превращение в меченый серотонин, депонирование в секреторных гранулах и разрушение под действием моноаминоксидазы. Как и при исследовании с 18F-ДОПА, улучшению качества сцинтиграфического изображения способствует пероральный прием 200 мг карбидопы перед введением РФП. В литературе имеется ограниченное число публикаций, посвященных ПЭТ с 11С-гидроксиL-триптофаном при НЭО. В исследованиях Н. Orlefors et al. (1998, 2005) продемонстрирована высокая чувствительность метода в обнаружении функционирующих карциноидных опухолей и их метастазов, а также ранней оценке эффективности таргетной терапии. По данным этих авторов, опухоли с максимальным размером от 6 мм до 3 см были диагностированы в 95 % (36/38) случаев при помощи ПЭТ, в 84 % – путем сцинтиграфии с 111InDOTA-октреотидом и у 79% пациентов по данным рентгеновской компьютерной томографии. Следует отметить, что специфичность ПЭТ составила 100 %. Причиной ложноотрицательных результатов явилась низкая дифференцировка опухоли и, соответственно, потеря атипичной клеткой способности к синтезу и депонированию серотонина. На основании результатов сравнительных исследований авторами сделано заключение, что основными показаниями к ПЭТ с 11С-гидрокси-L-триптофаном являются НЭО малых размеров (от 6 мм), подозрение на рецидив опухоли, а также диагностика инциденталом – случайно обнаруженных новообразований нейроэндокринной природы, независимо от их гормональной активности.

Позитронная эмиссионная томография с лигандами соматостатиновых рецепторов, меченных ^{68}Ga

Разработка технологии получения радиофармацевтических препаратов генераторного производства для ПЭТ, к которым относится изотоп ^{68}Ga , представляется весьма перспективным направлением в области радиофармацевтики. DOTA-конъюгированные аналоги соматостатина, меченные ^{68}Ga , занимают основную часть научно-практических разработок в области радиофармацевтических соединений на основе изотопа ^{68}Ga . В отличие от ^{18}F -ДОПА и ^{11}C -гидрокси-L-триптофана, ^{68}Ga -DOTA-пептиды не участвуют в метаболизме клеток опухолевых, но предоставляют врачу важную информацию о плотности соматостатиновых рецепторов, которая, в свою очередь, необходима для выбора терапии. В настоящее время наиболее часто используемыми мечеными DOTA-конъюгированными пептидами для диагностики НЭО являются ^{68}Ga -DOTA-ТОС, ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE. Высокая скорость фармакокинетических процессов ^{68}Ga -DOTA-ТОС обеспечивает получение высококачественного сцинтиграфического изображения уже через 1 ч после введения РФП. В публикациях, посвященных диагностическим возможностям ^{68}Ga -DOTA-ТОС, показана исключительно высокая чувствительность метода (95–100 %) в определении нейроэндокринных неоплазий различных локализаций. Результаты сравнительного анализа информативности ССР с ^{111}In -DOTA-октреотидом и ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС убедительно продемонстрировали преимущества последней в определении опухолевых очагов малых размеров и метастазов в лимфатические узлы и кости, чувствительность ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС (97 %) была существенно выше, по сравнению с ССР (52 %) и КТ (61 %). Большой интерес представляют соединения ^{68}Ga -DOTA-NOC и ^{68}Ga -DOTA-TATE, первый из которых обладает более высоким сродством к соматостатиновым рецепторам 3-го субтипа и второй – к рецепторам 2-го субтипа по сравнению с ^{68}Ga -DOTA-ТОС. Для обоих РФП установлена высокая чувствительность в определении метастазов различных локализаций. Вывод о беспрецедентной диагностической эффективности ПЭТ и ПЭТ/КТ с мечеными DOTA-пептидами был впоследствии подтвержден результатами метаанализа 16 исследований, включавших в общей сложности 567 пациентов с НЭО. Объединенная чувствительность метода достигала 93 % (95 % доверительный интервал – 91–95 %) и объединенная специфичность – 91 % (95 % доверительный интервал – 82–97 %). ПЭТ/КТ с мечеными DOTA-пептидами рекомендована в качестве первоочередного при подозрении на НЭО легочной и абдоминальной локализаций. Сравнительные исследования информативности сцинтиграфии с ^{111}In -DTPA-октреотидом и ПЭТ с ^{67}Ga -DOTA-TATE убедительно демонстрируют преимущество последней как по чувствительности (85 % против 100 %), так и по специфичности (98 % против 100 %). Также обнаружена более высокая чувствительность ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС по сравнению со сцинтиграфией с ^{123}I -МИБГ в определении первичного очага и метастазов злокачественной

феохромоцитомы (91,7 % против 63,3 %) и нейробластомы (97,2 % против 90,7 %). При ПЭТ с 68Ga-DOТА-НОС было идентифицировано большее количество очагов, чем при исследовании с 18F-ДОПА (71 против 45), в том числе первичных новообразований (6 против 2). Похожие результаты получены в отношении 68Ga-DOТА-ТАТЕ у 25 пациентов с высокодифференцированными злокачественными НЭО: чувствительность для ПЭТ с 68Ga-DOТА-ТАТЕ была значительно выше, чем у 8F-DOPA (96 % против 56 %). Следует отметить, что высокое накопление меченых DOТА-пептидов преимущественно наблюдается в нефункционирующих НЭО. В последнее время в медицине активно развивается новая концепция – тераностика, которая объединяет в себе идентификацию и лечение НЭО путем создания «идеальной пары» диагностического и радиотерапевтического РФП. Примерами такой «идеальной пары» могут служить 123I-МИБГ и 131I-МИБГ, 68Ga-DOТА-ТОС и 177Lu-DOТА-ТОС. Создание меченых пар, обладающих диагностическим и радиотерапевтическим свойствами, открывает возможности для индивидуализации и планирования пептидно рецепторной радионуклидной терапии, позволяет преодолевать нежелательные различия в биодоступности и селективности лекарственных веществ. Обобщая вышесказанное, следует отметить, что активное внедрение в клиническую практику инновационных радионуклидных технологий визуализации и терапии открывает широкие перспективы ранней диагностики, стадирования и эффективного лечения нерезектабельных форм нейроэндокринных опухолей различных локализаций.

Нейроэндокринные опухоли лечение

Хирургическое лечение. Нейроэндокринные опухоли лечатся в основном оперативно.

- Карциноид пищевода
- ◆ Одномоментная резекция и пластика пищевода.
- Карциноид желудка
- ◆ Проксимальная или дистальная субтотальная резекция желудка, либо гастрэктомия в сочетании со стандартной лимфодиссекцией.
- Карциноид тонкой кишки
- ◆ Производится резекция соответствующего отдела кишки с удалением регионарных лимфоузлов и брыжейки.
- Карциноид червеобразного отростка
- ◆ При нейроэндокринной опухоли размером до 2 см производят аппендэктомию. При размерах карциноидной опухоли более 2 см производят правосторонней гемиколэктомии.
- Карциноид толстой и прямой кишки
- ◆ В зависимости от локализации выполняется гемиколэктомия с соответствующей стороны, резекция сигмовидной кишки, резекция прямой кишки, экстирпация

прямой кишки.

- Карциноид поджелудочной железы
- ◆ Экономная резекция поджелудочной железы, дистальная резекция поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция.
- Карциноид лёгкого
- ◆ Резекция, лобэктомия, пневмонэктомия.

Медикаментозное лечение

- Биотерапия:
 1. Синтетические аналоги соматостатина.
 2. Интерферон-а, пролонгированная форма (PEG-интерферон).
- Химиотерапия:
 1. Монохимиотерапия цитостатиками.
 2. Полихимиотерапия цитостатиками.
- Комбинированная химиотерапия:
 1. Биотерапия + химиотерапия.
 2. Симптоматическая терапия.

Список используемой литературы

1. Афанасьев С.Г., Авдеев С.В., Пак А.В. и др. Опыт лечения АКТГ-эктопированной опухоли легкого // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 6 (36).
2. Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Практическая онкология. 2005. Т. 6, № 4.
3. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей // Практическая онкология. 2005. Т. 6, № 4.
4. Ларенков А.А., Кодина Г.е., Брускин А.Б. Радионуклиды галлия в ядерной медицине: радиофармацевтические препараты на основе изотопа ^{68}Ga // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011. Т. 56, № 5.

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Рецензия к.м.н. доцента кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Дудиной Маргариты Андреевны на реферат ординатора первого года обучения специальности «Эндокринология» Макаревич Светланы Михайловны по теме: «Радиоизотопные методы диагностики нейроэндокринных опухолей».

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочётов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный /отрицательный
1. Структурированность	
2. Наличие орфографических ошибок	
3. Соответствие текста реферата его теме	
4. Владение терминологией	
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	
6. Логичность доказательной базы	
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	
8. Круг использования известных научных источников	
9. Умение сделать общий вывод	

Итоговая оценка: положительная / отрицательная
Комментарии рецензента:

Дата: 01.05.21 .

Подпись рецензента: .

Подпись ординатора: .